

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001796

## 早期临床免疫学监测在脓毒症患者预后评估中的价值探讨

张 苜<sup>1</sup>, 甯议万<sup>1</sup>, 范 晶<sup>1</sup>, 林时辉<sup>1</sup>, 杨远征<sup>2</sup>, 徐 昉<sup>1</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院急诊医学科重症医学科, 重庆 400016; 2. 海南医学院附属医院重症医学科, 海口 570102)

**【摘要】目的:**分析脓毒症患者细胞免疫、体液免疫指标与病情严重程度及预后的关系。**方法:**选择 71 名脓毒症患者为研究对象;按病情严重程度分为脓毒症组(37 例)和脓毒性休克组(34 例);根据 28 d 转归分为生存组(58 例)和死亡组(13 例)。记录患者入 ICU 时 APACHE II 评分和 SOFA 评分,检测免疫学指标,统计分析脓毒症组、脓毒性休克组间上述指标的差异;ROC 曲线分析上述指标对患者预后评估的临床价值。**结果:**脓毒性休克组 APACHE II 评分、SOFA 评分、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及 C4 浓度明显高于脓毒症组,具有统计学差异( $P<0.05$ )。脓毒性休克组 T 淋巴细胞百分比、C3 浓度低于脓毒症组,具有统计学差异( $P<0.05$ )。死亡组 APACHE II 评分及 SOFA 评分明显高于生存组,死亡组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、C3 的浓度低于生存组,具有统计学差异( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析提示 SOFA 和 C3 浓度是预测脓毒症患者病情严重程度的影响指标。根据受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、APACHE II 评分和 SOFA 评分的 AUC 分别为 0.807、0.843、0.853( $P<0.05$ );CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>最佳临界值为 21.9%时,预测脓毒症死亡的敏感度为 69.2%,特异度为 86.2%;APACHE II 最佳临界值为 22 分时,预测脓毒症死亡的敏感度为 76.9%,特异度为 79.3%;SOFA 最佳临界值为 17.5 分时,预测脓毒症死亡的敏感度为 76.9%,特异度为 79.3%。**结论:**T 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、补体 C3 和 C4 浓度与脓毒症严重程度具有相关性,对判断脓毒症严重程度具有潜在价值。C3 浓度是预测脓毒症患者病情严重程度的独立指标。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>能够反映脓毒症患者的预后。

**【关键词】**脓毒症;细胞免疫;体液免疫;严重程度;预后**【中图分类号】**R446.11**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-03-26

## Value of early clinical immunological monitoring in the evaluation of prognosis in patients with sepsis

Zhang Mu<sup>1</sup>, Ning Yiwan<sup>1</sup>, Fan Jing<sup>1</sup>, Lin Shihui<sup>1</sup>, Yang Yuanzheng<sup>2</sup>, Xu Fang<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency Medicine and Critical Illness Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Intensive Care, Affiliated Hospital of Hainan Medical College)

**【Abstract】Objective:** To analyze the association of cellular and humoral immunity indices with the severity of disease and prognosis in patients with sepsis. **Methods:** A total of 71 patients with sepsis included in the study were divided into sepsis group (37 cases) and septic shock group (34 cases) according to the severity of disease, and into survival group (58 cases) and death group (13 cases) according to the 28-day outcome. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were determined when the patients were admitted to the ICU, and their immunological indices were measured. The differences in the above indices between the sepsis group and the septic shock group were statistically analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical value of the above indicators in evaluating the prognosis of the patients. **Results:** Compared with the sepsis group, the septic shock group had significantly higher APACHE II score, SOFA score, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, and complement 4 (C4) level ( $P<0.05$ ), but significantly lower T lymphocyte percentage and complement 3 (C3) level ( $P<0.05$ ). Compared with the survival group, the death group had significantly higher APACHE II score and SOFA score ( $P<0.05$ ), but significantly lower CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and C3 level ( $P<0.05$ ). A multivariate logistic regression analysis suggested that

SOFA score and C3 level were predictors of the severity of sepsis. According to the results of ROC curve analysis, the areas under the ROC curve for CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, APACHE II score, and SOFA score were 0.807, 0.843, and 0.853, respectively ( $P<0.05$ ); in predicting sepsis-induced death, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> had a sensitivity of 69.2% and a specificity 86.2% at the optimal cut-off value of 21.9%, APACHE II score had a sensitivity of 76.9% and a specificity of 79.3% at the optimal cut-off value of 22, and SOFA score had a sensitivity of 76.9% and a specificity of 79.3% at the optimal cut-off value of 17.5. **Conclusion:** T

**作者简介:**张 苜, Email: 298432101@qq.com,

研究方向:脓毒症的免疫和临床治疗。

**通信作者:**徐 昉, Email: xufang828@126.com。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81873928, 81760341);  
重庆市科委社会事业与民生保障科技创新专项资助项目(编号: cstc2017shmsA130072); 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划资助项目(编号: 2015MSXM015、2017ZDXM007、2017MSXM017)。

**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180615.1131.016.html>  
(2018-06-19)

lymphocyte percentage, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, C3, and C4 are associated with the severity of sepsis, which provides a potential value in assessing the severity of sepsis. C3 is an independent predictor of the severity of sepsis. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> can reflect the prognosis of patients with sepsis.

【Key words】sepsis; cellular immunity; humoral immunity; severity; prognosis

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应失控导致的多器官功能障碍<sup>[1]</sup>,是严重影响人类健康的十大死因之一<sup>[2-3]</sup>,也是 ICU 最常见的致命性疾病。美国每年因脓毒症死亡的人数已经与因急性心肌梗死死亡者相当<sup>[4]</sup>。脓毒症发病率的增加与人口老龄化、更多侵入性操作以及抗生素滥用等诸多因素有关<sup>[5]</sup>。目前最新研究表明,机体炎症反应和免疫功能紊乱是脓毒症发生发展的中心环节<sup>[6-7]</sup>,为业界所重视。本研究回顾性分析脓毒症患者临床免疫学监测(细胞免疫、体液免疫)与病情严重程度及预后之间的关系,从而为以脓毒症初期免疫状态为基础开展脓毒症评估提供临床指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以 2016 年 5 月至 2017 年 8 月收入本院重症医学科的 71 名脓毒症患者为研究对象。脓毒症诊断标准参照 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)<sup>[8]</sup>。APACHE II 评分与 SOFA 评分均采用国际现行标准。排除标准:①肿瘤患者;②处于免疫抑制状态如长期服用激素治疗、骨髓移植以及实体器官移植患者;③24 h 内入重症医学科死亡或出院患者。根据 Sepsis-3 将脓毒症患者按照病情严重程度分为脓毒症组(37 例)和脓毒性休克组(34 例)。再以患者 28 d 预后情况分为存活组(58 例)和死亡组(13 例)。

本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审查批准,且已获得患者或家属的知情同意。

### 1.2 观察指标及检测方法

收集患者年龄、性别等一般资料;24 h 内完成血常规、血气分析、生化常规、凝血象检测并完成临床免疫学血清标本采样等。使用流式细胞仪进行淋巴细胞免疫分型,包括 T 淋巴细胞百分比、B 淋巴细胞百分比。检测血清补体 C3、C4 等。采用双抗夹心免疫发光法半定量检测降钙素原(procalcitonin, PCT)(罗氏诊断公司,德国),具体检测方法按照试剂盒说明书进行。急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA):所有患者入科后,收集 24 h 内各项实验室检查结果,计算出评分值;APACHE II 评分还需同时计算患者年龄及基础健康状况等。随访 28 d 以上并记录随访期间死于脓毒症的患者例数。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件对实验结果进行统计分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,非正态分布的计量资料以中位数 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示,计数资料采用频数表示。计数资料组间比较采用卡方检验;预后不同的 2 组患者之间的比较采用  $t$  检验(服从正态分布)或者非参数检验(服从偏态分布);通过多因素 logistic 回归分析筛选预测脓毒症患者病情严重程度的影响指标;应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析法评价各免疫指标、APACHE II 评分和 SOFA 评分对脓毒症患者预后的评判价值以及各项指标的最佳界值,同时计算特异度和灵敏度。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共 71 例脓毒症患者(脓毒症组 37 例、脓毒性休克组 34 例)。脓毒症组男性患者 22 例(22/37, 59.46%),女性患者 15 例(15/37, 40.54%),年龄( $59.3 \pm 17.9$ )岁;脓毒性休克组中男性患者 18 例(18/34, 52.94%),女性患者 16 例(16/34, 47.06%),年龄( $59.1 \pm 18.1$ )岁。2 组患者年龄、性别比例均无统计学差异( $P>0.05$ ),但 28 d 病死率比较具有统计学差异( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

| 项目                      | 脓毒症组<br>(n=37)  | 脓毒性休克组<br>(n=34) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------|-------|
| 性别(% , n)               |                 |                  | 0.306      | 0.580 |
| 男性                      | 59.46 (22)      | 52.94 (18)       |            |       |
| 女性                      | 40.54 (15)      | 47.06 (16)       |            |       |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 59.3 $\pm$ 17.9 | 59.1 $\pm$ 18.1  | 0.056      | 0.586 |
| 28 d 死亡率(% , n)         | 8.11 (3)        | 29.41 (10)       | 5.376      | 0.020 |

### 2.2 脓毒症组和脓毒性休克组疾病严重程度评分和临床免疫学指标的比较

脓毒症组和脓毒性休克组入院后 1 d 的 APACHE II 评分、SOFA 评分、血 PCT 浓度、T 淋巴细胞百分比、B 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup>比值、补体 C3 浓度及 C4 浓度比较显示:脓毒性休克组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及补体 C4 浓度明显高于脓毒症组,有统计学差异( $P<0.05$ )。脓毒性休克组患者 T 淋巴细胞百分比、补体 C3 的浓度低于脓毒症组,有统计学差异( $P<0.05$ )。脓毒性休克组和脓毒症组在血清 PCT 浓度、B 淋巴细胞百分比之间无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 脓毒症组和脓毒性休克组中各指标的比较

| 项目                                                      | 脓毒症组 (n=37)         | 脓毒性休克组 (n=34)       | t/Z 值  | P 值   |
|---------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|-------|
| APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ )                         | 10.86 $\pm$ 3.25    | 24.71 $\pm$ 6.51    | 11.479 | 0.001 |
| SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ )                              | 8.43 $\pm$ 2.42     | 19.71 $\pm$ 4.69    | 13.080 | 0.001 |
| PCT[ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]                              | 15.23(2.00, 49.55)  | 14.53(23.66, 30.28) | 0.092  | 0.991 |
| T 淋巴细胞(% $\bar{x} \pm s$ )                              | 65.98 $\pm$ 6.13    | 57.83 $\pm$ 6.67    | -5.367 | 0.001 |
| B 淋巴细胞[% $\bar{x} \pm s$ ]                              | 26.14(23.72, 29.70) | 26.78(23.66, 30.28) | 0.548  | 0.645 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (% $\bar{x} \pm s$ ) | 2.00 $\pm$ 0.54     | 1.34 $\pm$ 1.10     | 3.238  | 0.002 |
| C3[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                                 | 0.98(0.85, 1.30)    | 0.49(0.39, 0.69)    | 6.038  | 0.002 |
| C4[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                                 | 0.19(0.17, 0.28)    | 0.16(0.12, 0.21)    | 2.096  | 0.036 |

## 2.3 多因素 logistic 回归分析结果

将 APACHE II 评分、SOFA 评分和检测免疫学指标分别纳入预测疾病严重程度的多因素 logistic 回归方程中,结果显示,SOFA 评分和补体 C3 浓度是预测脓毒症患者病情严重程度的影响指标(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 脓毒症病情严重程度的多因素 logistic 回归分析

| 因素   | $\beta$ 值 | $S_e$ | t 值    | P 值   | 95%CI 值         |
|------|-----------|-------|--------|-------|-----------------|
| SOFA | 0.063     | 0.021 | 3.030  | 0.004 | 0.021 ~ 0.104   |
| C3   | -0.172    | 0.076 | -2.275 | 0.027 | -0.324 ~ -0.021 |
| 常数   | -0.334    | 0.974 | -0.343 | 0.733 | -2.282 ~ 1.615  |

2.4 生存组和死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分、T 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、补体 C3 浓度及补体 C4 浓度比较

将所有脓毒症患者按照 28 d 预后分为生存组和死亡组。分析显示死亡组 APACHE II 评分及 SOFA 评分明显高于生存组,有统计学差异( $P < 0.05$ ),死亡组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、补体 C3 浓度低于生存组,有统计学差异( $P < 0.05$ )。但 T 淋巴细胞百分比、补体 C4 浓度在脓毒症患者预后方面无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 生存组和死亡组中各指标的比较

| 项目                                                      | 生存组(n=58)        | 死亡组(n=13)        | t/Z 值   | P 值   |
|---------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------|-------|
| APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ )                         | 15.45 $\pm$ 7.29 | 26.62 $\pm$ 8.26 | 4.873   | 0.001 |
| SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ )                              | 12.29 $\pm$ 6.00 | 20.69 $\pm$ 5.47 | 4.631   | 0.001 |
| T 淋巴细胞(% $\bar{x} \pm s$ )                              | 61.90 $\pm$ 8.14 | 62.84 $\pm$ 4.17 | 0.404   | 0.688 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (% $\bar{x} \pm s$ ) | 1.85 $\pm$ 0.88  | 0.96 $\pm$ 0.63  | 3.433   | 0.001 |
| C3[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                                 | 0.83(0.62, 1.10) | 0.41(0.3, 0.69)  | 161.000 | 0.001 |
| C4[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                                 | 0.19(0.14, 0.24) | 0.16(0.15, 0.26) | 375.000 | 0.976 |

## 2.5 各指标在评估脓毒症患者预后中的价值

根据 ROC 曲线分析并计算各监测指标曲线下面积(AUC),APACHE II 评分、SOFA 评分及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的 AUC 值分别为 0.843、0.853 及 0.807,对脓毒症患者预后均具有评估能力( $P < 0.05$ ),且三者在预测患者预后方面具有相似的价值。而补体 C3 浓度的 AUC 为 0.214(95%CI=0.065~0.362),故预测价值较低(表 5,图 1)。

表 5 各指标评价脓毒症患者预后的 ROC 曲线下面积及截断值

| 项目                                    | 曲线下面积 | 截断值    | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 95%CI 值     |
|---------------------------------------|-------|--------|---------|---------|-------------|
| APACHE-II 评分                          | 0.843 | 22     | 0.769   | 0.793   | 0.731~0.954 |
| SOFA 评分                               | 0.853 | 17.5   | 0.769   | 0.793   | 0.753~0.954 |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 浓度 | 0.807 | 21.9   | 0.692   | 0.862   | 0.676~0.938 |
| C3 浓度                                 | 0.214 | -0.095 | 0.077   | 0.828   | 0.065~0.362 |

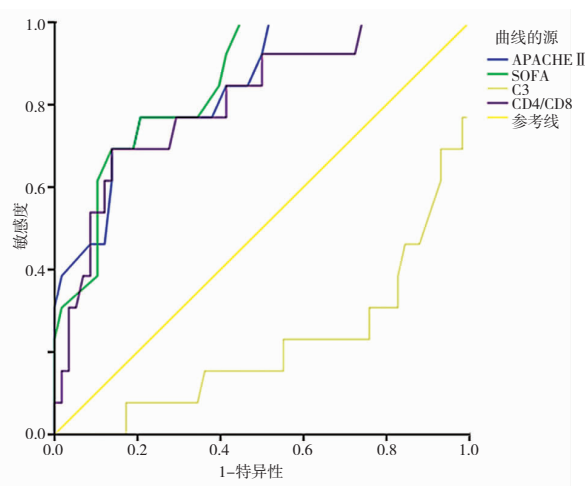


图 1 各指标 ROC 曲线下面积

## 3 讨论

脓毒症是 ICU 患者最主要入住原因之一,全球每年严重脓毒症发病率高达 1 800 万余例<sup>[9]</sup>。随着机械通气、血液净化、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)的发展,脓毒症的救治能力得到很大提高,但是其死亡率仍处于较高水平,达 30%~70%<sup>[10]</sup>,究其原因与脓毒症的早期诊断困难及开展有效治疗的时机有关。现阶段,脓毒症诊断仍缺乏早期预警有效指标,临床使用的相关实验室指标存在滞后性、非特异性。目前,对脓毒症的业界

共识认为免疫功能紊乱是导致其发生发展的生物学基础,进一步明确脓毒症过程中的免疫学机制,可能为脓毒症早期诊断、早期治疗带来新的切入点和新的希望。

众所周知,机体的免疫应答反应由细胞免疫和体液免疫共同完成。而免疫系统在脓毒症的发病机制中发挥重要作用<sup>[11]</sup>,因而免疫细胞、免疫介质可能成为探寻脓毒症早期生物标志物的方向之一。脓毒症早期主要表现为失控的炎症反应,随后机体由于炎症介质的耗竭及免疫细胞的数量减少和功能失常而进入免疫抑制状态<sup>[12]</sup>。研究表明,脓症患者免疫抑制以白细胞总数明显升高为主,但淋巴细胞数目却减少,同时各亚群比例变化及功能缺失<sup>[13]</sup>,且淋巴细胞水平越低患者预后越差,其凋亡增加与患者预后密切相关,病情好转淋巴细胞水平亦能恢复<sup>[14]</sup>。究其原因被认为与细菌通过死亡受体通路及线粒体通路诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞等凋亡增加和淋巴细胞增殖能力下降有关<sup>[15-17]</sup>。Zahorec<sup>[18]</sup>将这种在脓症患者中出现的嗜中性粒细胞与淋巴细胞数量分离现象称作 PMN-淋巴细胞应急因子。目前,APACHE II 评分和 SOFA 评分被广泛应用于系统评价脓症患者器官功能障碍严重程度及评估预后,尤其 SOFA 评分在 Sepsis 3 中被推荐作为 ICU 内脓毒症的评分工具<sup>[8]</sup>。本研究亦发现脓症患者存在淋巴细胞比例减低现象。以 APACHE II 评分和 SOFA 评分作为参照,证实其与病情严重程度相关:淋巴细胞比例愈低,患者病情愈重。

同时,亚群比例改变是脓症患者淋巴细胞变化的另一个关键问题。在 1 项针对 175 例脓毒症患者的前瞻性研究中发现死亡者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比、NK 细胞绝对数以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低,而 B 淋巴细胞的比例增加,反映了脓毒症最初的免疫抑制迹象<sup>[19]</sup>。本研究显示脓毒性休克组患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>明显高于脓毒症组,且其 T 淋巴细胞百分比低于脓毒症组。而 B 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>T 细胞百分比、CD8<sup>+</sup>T 细胞百分比在两组之间没有统计学差异。由于脓毒症早期免疫功能低下<sup>[11]</sup>,因而 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值下降,提示其为免疫功能低下的重要指标<sup>[20]</sup>。然而 B 淋巴细胞主要分泌抗体,随着脓毒症严重程度加重,表现为脓毒性休克时 B 淋巴细胞计数增多<sup>[21]</sup>。可见,淋巴细胞亚群指标与脓毒症患者的病情严重程度密切相关,但各指标所反映的疾病阶段并不一致。

此外,淋巴细胞亚群变化还可用于预测患者死亡风险,脓症患者淋巴细胞亚群联合检测对其病情及预后评估有一定价值<sup>[22]</sup>。本研究证实死亡组有 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>更低和更高的疾病严重程度评分(APACHE II 评分、SOFA 评分),对脓毒症死亡的预测价值有一定临床意义。研究表明,脓毒症时体内 Caspase 3、Caspase 9 等含量增加,引起树突状细胞(dendritic cells, DC)等抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞功能障碍,同时导致 APC、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞大量凋亡。上述细胞大量凋亡引起存活的免疫细胞免疫应答功能受到抑制,同时不能进行有效的克隆增殖,机体对病原微生物清除能力下降,引起感染持续扩散,最终导致脓毒症大鼠死亡率显著增高<sup>[23]</sup>。

此外,还需要正视“脓毒症本质——失控性炎症反应”这一重要环节。在参与炎症反应中的各因素中,循环中的补体被认为起着重要作用<sup>[24-25]</sup>。补体 C3 是该系统的关键因子,其缺陷将致感染易感性增加<sup>[26-27]</sup>,而其浓度可作为脓症患者住院时间延长和预后不良的指标<sup>[28-29]</sup>。已有研究发现活化的 C3 片段 C3a 和 C3b/c 在脓毒性休克患者中升高并且与死亡率相关<sup>[30-31]</sup>。同时,临床研究还发现脓毒性休克患者 C4 水平明显降低,其早期水平与病情严重程度密切相关<sup>[32-33]</sup>。本研究发现脓症患者初期血补体 C3、C4 浓度与脓毒症病情严重程度相关;补体 C3 在生存组与死亡组之间有统计学差异,且两者均未表现出对患者预后的预测能力。可见,补体因子或其活化产物水平的变化能反映脓毒症的病程,可能成为潜在的分期标志物。

综上所述,早期临床免疫学监测在脓毒症病情严重程度和预后评估中有一定临床价值。本研究发现 T 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、补体 C3 和 C4 浓度与脓毒症严重程度具有相关性,对判断脓毒症严重程度具有潜在价值。SOFA 评分和 C3 浓度是预测脓症患者病情严重程度的影响指标,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>能够反映脓毒症患者的预后。但本研究也存在一些局限。作为一个单一、回顾性的研究,样本量偏少,因而对感染部位、病原菌等亚组因素统计分析存在困难。同时,本研究仅从临床检测探讨了免疫细胞数量变化,缺少对免疫细胞功能状态的深入评估,这需要进行进一步的临床免疫学研究。因而需要后续的大样本、前瞻性和更细化的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304–377.
- [2] Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014, 89(11): 1572–1578.
- [3] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(12): 1287–1293.
- [4] Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain[J]. *Popul Health Metr*, 2018, 16(1): 4.
- [5] Coelho FR, Martins JO. Diagnostic methods in sepsis: the need of speed[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2012, 58(4): 498–504.
- [6] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. *Shock*, 2001, 16(2): 83–96.
- [7] Ryan T, Coakley JD, Martin-Loeches I. Defects in innate and adaptive immunity in patients with sepsis and health care associated infection[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(22): 447.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810.
- [9] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2): 344–353.
- [10] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(12): 919–924.
- [11] Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immunomodulatory therapy the answer?[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 45–56.
- [12] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.
- [13] Li J, Li M, Su L, et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis, severe sepsis, and septic shock: a prospective observational study[J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 995–1002.
- [14] 林玲, 蔡秀军. 脓毒血症患者外周血白细胞凋亡与病情及预后关系[J]. *中国急救医学*, 2005, 25(11): 799–801.
- [15] Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(9): 950–955.
- [16] Felmet KA, Hall MW, Clark RS, et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure[J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3765–3772.
- [17] Toti P, De Felice C, Occhini R, et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(5): 765–771.
- [18] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2001, 102(1): 5–14.
- [19] Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly[J]. *Critical Care Medicine*, 2013, 41(3): 810–819.
- [20] Yin Y, Qin J, Dai Y, et al. The CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article[J]. *Iran J Public Health*, 2015, 44(2): 185–193.
- [21] Ichii M, Oritani K, Kanakura Y. Early B lymphocyte development: similarities and difference in human and mouse[J]. *World J Stem Cell*, 2014, 6(4): 421–431.
- [22] 潘东峰, 李富荣, 梁诗颂, 等. 淋巴细胞亚群联合检测对脓毒症患者不良预后的评估价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(5): 524–529.
- [23] Chiswick EL, Mella JR, Bernardo J, et al. Acute phase deaths from murine polymicrobial sepsis are characterized by innate immune suppression rather than exhaustion[J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3793–3802.
- [24] Ward PA. New approaches to the study of sepsis[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2012, 4(12): 1234–1243.
- [25] Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, et al. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis[J]. *Tromb Res*, 2014, 133(s1): 28–31.
- [26] Zimmer J, Hobkirk J, Mohamed F, et al. On the functional overlap between complement and anti-microbial peptides[J]. *Front Immunol*, 2015, 5: 689.
- [27] Daha MR. Role of complement in innate immunity and infections[J]. *Crit Rev Immunol*, 2010, 30(1): 47–52.
- [28] Yuan Y, Yan D, Han G, et al. Complement C3 depletion links to the expansion of regulatory T cells and compromises T-cell immunity in human abdominal sepsis: a prospective pilot study[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(6): 1032–1038.
- [29] Ren J, Zhao Y, Yuan Y, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and coagulopathy in crime?[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47095.
- [30] Unnewehr H, Rittirsch D, Sarma JV, et al. Changes and regulation of the C5a receptor on neutrophils during septic shock in humans[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4215–4225.
- [31] Hartemink KJ, Groeneveld AB. The hemodynamics of human septic shock relate to circulating innate immunity factors[J]. *Immunol Invest*, 2010, 39(8): 849–862.
- [32] León C, Rodrigo MJ, Tomasa A, et al. Complement activation in septic shock due to gram-negative and gram-positive bacteria[J]. *Crit Care Med*, 1982, 10(5): 308–310.
- [33] Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R243.

(责任编辑: 冉明会)